

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

42/68 ©Derwent - image  
AN - 1994-252878 [31]  
XA - C1994-115489  
XP - N1994-199510  
TI - Anti-thrombogenic polyurethane elastomer for medical appliances - comprises polyurethane having a polyoxyethylene-poly:tetra:methylene block copolymer in the main or side chain  
DC - A25 A96 D22 P34  
PA - (DAIE ) MITSUBISHI CABLE IND LTD  
NP - 1  
NC - 1  
PN - JP06184266 A 19940705 DW1994-31 C08G-018/66 5p \*  
AP: 1992JP-0337629 19921217  
PR - 1992JP-0337629 19921217  
AB - JP06184266 A  
A new anti-thrombogenic elastomer consists of a polyurethane having an A-B-A type block copolymer with A = polyoxyethylene and B = polyoxytetramethylene as a polyether diol constituent and a crosslinking functional gp(s). introduced into the main chain or a side chain(s) of the polyurethane.  
Also claimed is a medical appliance made of the anti-thrombogenic polyurethane elastomer.  
The elastomer is prep'd. from the A-B-A type block copolymer, an organic diisocyanate(s) and an organic diamine(s) and/or an organic diol(s). The polyether diol is typically prep'd. by anion or cation polymerisation of polyoxytetramethylene glycol with ethylene oxide. The elastomer is typically prep'd. by adding the A-B-A type block copolymer and the diisocyanate to a reaction solvent, such as N,N-dimethyl acetamide, heating the mixt. to 50-100 deg.C to react, adding an organic diamine or diol to the resultant prepolymer and extending the chain about room temp. Crosslinking functional gps. are typically introduced by using a diol(s) having them.  
USE/ADVANTAGE - The elastomer is easy to mould; and its moulded prod. has high mechanical strength and sufficient anti-thrombogenic properties. The appliances made of the elastomer are easy to mould and have sufficient anti-thrombogenic properties and much improved mechanical strength. The appliance may be an artificial blood vessel or an artificial organ. (Dwg.0/0)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-184266

(43)公開日 平成6年(1994)7月5日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 08 G 18/66	NEX	8620-4J		
A 61 L 33/00		7167-4C		
C 08 G 18/83	NGV	8620-4J		

審査請求 未請求 請求項の数2(全5頁)

(21)出願番号	特願平4-337629	(71)出願人	000003263 三菱電線工業株式会社 兵庫県尼崎市東向島西之町8番地
(22)出願日	平成4年(1992)12月17日	(72)発明者	△麴▽谷 信三 京都市右京区梅津大綱場町6-6 嵐山口 イアルハイツ7棟506号
		(72)発明者	池田 裕子 京都市左京区松ヶ崎六ノ坪町11-1 松ヶ 崎ハイツ2F10号
		(72)発明者	池田 陽子 兵庫県尼崎市東向島西之町8番地 三菱電 線工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 高島 一

(54)【発明の名称】 抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび医療用器具

(57)【要約】

【構成】 ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテトラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分としたポリウレタンの主鎖または側鎖に、架橋性官能基が導入されてなる抗血栓性ポリウレタンエラストマー。当該抗血栓性ポリウレタンエラストマーによる医療用器具。

【効果】 本発明の抗血栓性ポリウレタンエラストマーは成形し易く、且つ成形物の機械的強度に優れており、しかも抗血栓性は少なくとも従来と同等である。また、当該ポリウレタンエラストマーによる医療用器具は、成形が容易で、且つ抗血栓性は少なくとも従来と同等で、機械的強度は従来より数倍優れている。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分としたポリウレタンの主鎖または側鎖に、架橋性官能基が導入されてなることを特徴とする抗血栓性ポリウレタンエラストマー。

【請求項2】 請求項1記載の抗血栓性ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は人工血管、人工臓器等の血液と接触する医療用器具の材料として有用な抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび当該ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具に関する。

【0002】

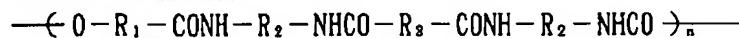
【従来の技術・発明が解決しようとする課題】血液と接触する医療用器具の材料は、柔軟性、弹性、耐久性、温潤強度のような機械的特性が良好であることに加え、抗血栓性を有することが必要である。さもないと、当該器具表面で血液が凝固して血栓が形成される。

【0003】従来、弹性を要求される医療用器具の材料としては、主としてシリコーン、軟質ポリ塩化ビニルが使用されてきた。しかし、これらの材料よりなる器具を直接血液と接触させると、その表面で血液が凝固して血栓が形成されるため、抗凝血剤（例えばヘパリン等）を全身投与する必要がある。この場合、何らかの原因で出血したりすると、止血しなくなるという危険性を伴う。

【0004】ところで、ポリエチレングリコールと有機ジイソシアネートと有機ジアミンとから得られるポリウレタンを医療用材料として用いることが提案されているが、これは良好な抗血栓性を示す反面、親水性化した為に温潤時の強度が極めて低く、到底実用に供することはできない。

【0005】このように、一般に親水性化により抗血栓性およびその他の生体親和性を向上させると、機械的強度が低下するのを免れないため、両者のバランスのとれた材料を開発することが医療用材料における重要な課題となっている。

【0006】このような実情下、医療用材料として十分\*

【0012】(式中、nは1以上の整数、R<sub>1</sub>は

【0013】

【化1】

$$- (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a - [(\text{CH}_2)_4\text{O}]_b - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c -$$

【0014】(a, bおよびcはそれぞれ1以上の整数を示す。)で表される構造またはこれに架橋性官能基が結合したものを、R<sub>2</sub>は有機ジイソシアネート残基を、R<sub>3</sub>は有機ジアミンまたは有機ジオールの残基、あるいは\*



【0017】(式中、a, bおよびcはそれぞれ1以上 50 の整数を示す。)で表され、抗血栓性、機械的性質の観

2

\*使用可能な機械的性質と抗血栓性を兼ね備えたポリウレタンとして、ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分として用いたポリウレタンが提案されている（特開昭61-204219号公報）。これは良好な抗血栓性、機械的性質（特に良好な加工性）を有するが、成形後の強度がまだ不足している。

【0007】従って、本発明の目的は、抗血栓性は少なくとも従来と同等に良好で、機械的特性が一層改善された医療用器具の材料として有用な抗血栓性ポリウレタンエラストマーを提供することである。本発明の他の目的は、抗血栓性は少なくとも従来と同等に良好で、機械的特性が一層改善された医療用器具を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らが銳意研究した結果、本発明により上記目的が達成されることを見出した。即ち、本発明は、ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分としたポリウレタンの主鎖または側鎖に、架橋性官能基が導入されてなる抗血栓性ポリウレタンエラストマーである。また、本発明は上記抗血栓性ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具である。

【0009】本発明におけるポリウレタンエラストマーは、ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体のポリエーテルジオール成分と、有機ジイソシアネートと、有機ジアミンまたは有機ジオールからなるポリウレタンであり、その主鎖または側鎖に架橋性官能基が導入されているものである。当該ポリウレタンエラストマーは上記A-B-A型ブロック共重合体を用いているため、加工が容易で、ひいては成形が容易であり、且つ、架橋性官能基が導入されているため、成形した後に架橋反応を進行させて強度を改善することができる。

【0010】本発明のポリウレタンエラストマーとしては、例えば下記式

【0011】

【化2】

※はこれに架橋性官能基が結合したものを示す。]で表される構造（但し、上記化1は架橋前の構造である）を有するもの等が例示される。

【0015】本発明において使用される、ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体は、一般式

【0016】

【化3】

点から、数平均分子量は通常300～10000、好ましくは500～8000、より好ましくは1000～500である。数平均分子量が300より小さいと、得られるポリウレタンエラストマーの抗血栓性、弾性特性が低下する傾向があり、逆に10000より大きいと、得られるポリウレタンエラストマーの機械的強度が低下し、また加工性が低下する傾向がある。

【0018】また、当該A-B-A型ブロック共重合体中のポリオキシエチレン含量は5～95モル%、好ましくは10～70モル%、より好ましくは20～60モル%である。このポリオキシエチレン含量が5モル%未満であれば、得られるポリウレタンエラストマーは抗血栓性に劣る傾向があり、また95モル%を越えれば、弾性、柔軟性および温潤強度に劣る傾向がある。

【0019】本発明のポリウレタンエラストマーとしては、好ましくは数平均分子量が約1000～6000、より好ましくは1500～4500、ポリオキシエチレン含量が10～70モル%、より好ましくは20～60モル%のポリエーテルジオール成分を用いて得た、分子量約20000～60000であるものが特に好ましい。

【0020】上記ポリエーテルジオールは、ポリオキシテトラメチレングリコール(PTMG)とエチレンオキシド(EO)を用いて、アニオン重合法またはカチオン重合法によって製造することができる。

【0021】有機ジイソシアネートとしては、従来ポリウレタンの製造に使用されている脂肪族、脂環族および芳香族ジイソシアネートを使用すれば十分であり、勿論本発明の目的を達成しえる限り、今後開発されるものを使用してもよい。具体的には、例えば4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)、2, 4(または2, 6)-トリレンジイソシアネート(TDI)、p-キシリレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート、4, 4'-ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート等が挙げられ、好ましくは4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネートが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、また2種以上混合して用いてもよい。

【0022】有機ジアミンとしては、通常のポリウレタン製造の際の鎖延長剤として使用されているものを使用すれば十分であり、勿論本発明の目的を達成しえる限り、今後開発されるものを使用してもよい。具体的には、例えばエチレンジアミン、プロピレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等のアルキレンジアミン、p-キシリレンジアミン、p-ジフェニルメタンジアミン等の芳香族ジアミン等が挙げられ、好ましくはエチレンジアミンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、また2種以上混合して用いてもよい。

【0023】有機ジオールとしては、通常のポリウレタン製造の際の鎖延長剤として使用されているものを使

すれば十分であり、勿論本発明の目的を達成しえる限り、今後開発されるものを使用してもよい。具体的には、例えばエチレングリコール、テトラメチレングリコール、1, 6-ヘキサンジオール、1, 3-プロパンジオール等が挙げられ、好ましくはエチレングリコールである。これらは単独で用いてもよいし、2種以上混合して用いてもよい。

【0024】上記各成分の配合割合は、通常、ポリエーテルジオール成分1モルあたり、有機ジイソシアネート成分は約2モル、有機ジアミンまたは有機ジオール成分は約1モルであるが、硬質のポリウレタンが必要な場合には、さらに有機ジイソシアネート成分および有機ジアミンまたは有機ジオール成分の配合割合を増加させればよい。このような場合の各成分の配合割合は、ポリエーテルジオール成分1モルあたり、有機ジイソシアネート成分は2～5モル、有機ジアミンまたは有機ジオール成分は1～4モルの範囲で適宜選択される。

【0025】上記ポリウレタンエラストマーの製造は自体既知の方法で行えばよい。例えば次の如くして製造される。ポリエーテルジオール成分であるポリオキシエチレン(A)とポリオキシテトラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体と有機ジイソシアネートの所要量とを反応溶媒中に加え、50～100℃に加熱して反応させる。この際の反応溶媒としては、例えばN,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジブチルエーテル、ジメチルホルムアミド等が用いられる。また、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7やジラウリン酸ジオクチルズのような反応促進剤を用いれば、室温付近で反応させることもできる。次いで、このようにして得たプレポリマーに所要量の有機ジアミンまたは有機ジオールを加え、室温付近で鎖延長反応を行わせて、ポリウレタンエラストマーが得られる。

【0026】本発明においては架橋性官能基をポリウレタンに導入するが、架橋性官能基としては、例えば紫外線照射、放射線照射等の任意の手段にて架橋可能な官能基であれば特に制限はなく、例えばシンナモイル基、フェニルアジド基、ジアセチレン基、β-スチリルアクリル基等が挙げられ、好ましくはシンナモイル基、フェニルアジド基である。

【0027】架橋性官能基を導入する方法としては以下の方法等が挙げられる。1つは、ポリエーテルジオール(A-B-A型ブロック共重合体)を合成する際に、架橋性官能基を有するジオール(例えば、PTMGに架橋性官能基を結合させたもの)を混合しておき、架橋性官能基を持ったポリエーテルジオールからポリウレタンを合成する方法である。他の方法としては、ポリエーテルジオールには架橋性官能基を持たせずに、鎖延長剤として架橋性官能基を有する有機ジアミンまたは有機ジオール(上述した有機ジアミンまたは有機ジオールに架橋性官能基を結合させたもの)を使用してポリウレタンを合

成する方法がある。これらの方法を前述したポリウレタンエラストマーの製造方法に組み合わせて、本発明のポリウレタンエラストマーを作製することができる。

【0028】なお、このように各成分に架橋性官能基を導入しても、各成分の配合割合は合計で上述した範囲内であればよい。また、各成分中の架橋性官能基の導入割合は、通常5～70モル%である。

【0029】上記ポリウレタンエラストマーを所望の形状に成形した後、紫外線照射等を行い架橋反応を進行させると、機械的強度の高いポリウレタン成形物が得られる。

【0030】また、抗血栓性の生理活性物質またはその誘導体（ヘパリン、ヘパリン金属塩等）を上記ポリウレタンエラストマーに結合させてもよい。結合させる方法としては、イソシアネート、塩化シアヌル、チオホスゲン、カルボジイミド、臭化シアノジエン、グルタルアルデヒド等を用いる共有結合法、または塩化ベンザルコニウム、トリドデシルメチルアンモニウムクロライド等の塩基性界面活性剤を吸着させ、ヘパリン等をイオン的に結合させるイオン結合法等が挙げられる。

【0031】本発明の医療用器具としては、好適には血液と接触しえるものが例示され、具体的には、例えば血管カテーテル、人工腎臓用A-Vシャント、人工心肺用膜、人工血管、人工心臓血液ポンプ、大動脈バルーンポンプ、心臓カテーテル、血液バッグ等が例示される。

【0032】

【実施例】以下、本発明を詳細に説明するため実施例を挙げるが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0033】実施例1

1, 2, 4-ブタントリオールとシンナモイルクロライドとのエステル化反応により得られたシンナモイル基含有ブタンジオール0.2モルと、テトラヒドロフラン2モルに、触媒のトリフルオロメタンスルホン酸6gを加え、0℃で激しくかき混ぜながら重合する。2%水酸化ナトリウム水溶液で重合を停止させる。重合フラスコを液体窒素で凍結させ、重合後のポリエーテルジオール中のポリオキシエチレン含量が30モル%となるようにエチレンオキシド(EO)を仕込み、25℃まで昇温して重合した。2%水酸化ナトリウム水溶液で重合を停止し、シンナモイル基を有するポリエーテルジオールを得た。このシンナモイル基を有するポリエーテルジオール0.02モル、および4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート0.04モルを、ジメチルスルホキシド20.0mLに均一に溶解させ、乾燥窒素ガスを導入しながら80℃にて攪拌しながら5時間反応させた後、冷却した。この反応液に、鎖延長剤としてのエチレンジアミン0.02モルを含むジメチルスルホキシドの溶液15.0mLを滴下して、室温～30℃で7時間攪拌して反応させた。この反応液を水中に注ぎ、生成したポリウレタンを

沈殿させて濾別し、さらにソックスレー抽出器を用いてアセトンにて低分子化合物を除去し、残部を室温で真空乾燥させてポリウレタンエラストマーを得た。

【0034】実施例2

ポリエーテルジオールにシンナモイル基を持たせる代わりに、エチレンジアミン-1-オールとシンナモイルクロライドとのエステル化反応により得られたシンナモイル基を有するエチレンジアミンを鎖延長剤として用いた以外は、実施例1と同様にして、ポリウレタンエラストマーを得た。

【0035】実施例3

シンナモイル基を有するポリエーテルジオールの代わりに、p-ジヒドロキシメチルフェニルアジドとテトラヒドロフランの開環重合を行った後、重合後のポリエーテルジオール中のポリオキシエチレン含量が30モル%となるように反応系にエチレンオキシド(EO)を加えて重合して得られたフェニルアジド基を有するポリエーテルジオールを用いた以外は、実施例1と同様にして、ポリウレタンエラストマーを得た。

【0036】実施例4

鎖延長剤として、シンナモイル基を有するエチレンジアミンの代わりに、p-ジアミノメチルフェニルアジドを用いた以外は、実施例2と同様にして、ポリウレタンエラストマーを得た。

【0037】比較例1

ポリオキシエチレン(A)とポリオキシテトラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体からなるポリエーテルジオールと、4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、エチレンジアミンを用い、実施例1と同様にして、架橋性官能基を有さないポリウレタンエラストマーを得た。

【0038】実験例1

上記実施例および比較例で得られたポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液を、水銀平面上に置いた水平シャーレに注ぎ、減圧下、徐々に溶媒を蒸発させ、均一なフィルムを調製した。これに紫外線を照射して架橋反応を進行させた（実施例1～4のみ）後、この厚さ約0.3mmのフィルムを短冊状に切断して、20℃、引張速度50mm/分の下でJIS K 6301に記載の方法に準じて引張試験を行い、フィルムの抗張力と破断時の伸びを測定した。その結果を表1に示す。

【0039】実験例2

上記実施例および比較例で得られたポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液1mLを、内径10mm、長さ10cmのすり合わせ蓋付試験管に入れ、ロータリーエバボレーターに接続して、減圧回転下、その内壁に均一にコーティングする。次いで、実施例1～4について、紫外線を照射して架橋反応を進行させる。

各試料につきそれぞれ2本ずつ上記試験管を作製し、そ

れらに採取直後の健康人血液を1mlずつ入れ、37℃に保ちながら、5分間経過後から30秒ごとにこの試験管の1本を45度傾斜させて流動状態を観察し、血液が全く流動しなくなつてから、他の1本について同様な操作を行い、この試験管内の血液が全く流動しなくなるまでの経過時間をもつて試料の凝固時間とする。また、ポリウレタンエラストマーをコーティングしないガラス試験管2本について、上記と同じ操作でガラス表面での凝固\*

\*時間を評価したところ、個体差はあるが通常8~14分である。ガラスおよび各試料について5回以上のテストにより得られた値の平均値をもつて凝固時間とする。抗血栓性の指標としては、ガラス表面での凝固時間を1として各ポリウレタンエラストマーの凝固時間の相対値で比較した。その結果を表1に示す。

## 【0040】

【表1】

	抗張力 (MPa)	破断時の 伸び(%)	血液凝固時間 の相対値 *
実施例1	100	700	5
実施例2	110	730	5
実施例3	150	650	5
実施例4	140	780	5
比較例1	40	600	4.9

## \* : リーホワイト試験による

## 【0041】実施例5

実施例1のポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液中に直径4mmの研磨したステンレス棒を浸漬して取り出し、60℃で乾燥させて棒表面にポリウレタン皮膜を形成させる操作を繰り返して所望の厚さにし、このポリウレタン皮膜に紫外線を照射して架橋反応を進行させた後、エタノールに浸漬してステンレス棒を抜取り、抗血栓性チューブ（人工血管）を得た。

## 【0042】実施例6

実施例4のポリウレタンエラストマーを用いる以外は実施例5と同様にして、抗血栓性チューブを得た。

## 【0043】

【発明の効果】本発明の抗血栓性ポリウレタンエラストマーは成形し易く、且つ成形物の機械的強度に優れており、しかも抗血栓性は少なくとも従来と同等である。また、当該ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具は、成形が容易で、且つ抗血栓性は少なくとも従来と同等で、機械的強度は従来より数倍優れている。